



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ
ISSSTE

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON MONTELUKAST ORAL
ADMINISTRADO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CRISIS ASMÁTICA: ENSAYO
CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
PAMELA GÓMEZ AVALOS

DIRECTORES DE TESIS
DR. ÁLVARO LECHUGA GUERRERO
DR. CARLOS RAMÍREZ VELÁZQUEZ
DR. DEMETRIO ARTURO BERNAL ALCÁNTARA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MARTHA OLIVIA MATIAS GARATE
DIRECTOR MÉDICO

DR. ÁNGEL CHÁVEZ MENDOZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. LUCÍA GAMEZ GALINDO
COORDINADORA DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA

DRA. ARACELI FLORES GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR. ÁLVARO LECHUGA GUERRERO
ASESOR

DR. CARLOS RAMÍREZ VELÁZQUEZ
ASESOR

DR. DEMETRIO ARTURO BERNAL ALCÁNTARA
ASESOR

PAMELA GÓMEZ AVALOS
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por su apoyo y amor incondicional.

A Pablo, por tu paciencia y nunca dejarme caer en el camino.

A mis hermanas, por su ejemplo y cariño.

A mis tíos, por ser mi inspiración para ser la mejor pediatra.

A mi familia y amigos, por confiar en mí e impulsarme siempre.

A mis 3 asesores de tesis, sin su ayuda y conocimiento, esto no hubiera sido posible.

A mis maestros, Médicos y Enfermería, por sus enseñanzas y por cuidarme en esta aventura llamada residencia.

A mis médicos residentes, internos y estudiantes, sin duda a todos les aprendí algo que fue parte esencial de mi formación como pediatra.

A mis pequeños pacientes, por su ternura y lección de vida.

A mí querida universidad, a mi nueva casa ISSSTE y a mi Hospital Dr. F. Quiroz G. que me han dado la oportunidad de tener la satisfacción de ser médico y ahora pediatra.

Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad. Platón.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 Definición de asma	
2.2 Epidemiología	
2.3 Exacerbaciones de asma	
2.4 Antagonistas de receptores de leucotrienos	
2.5 Montelukast	
2.6 Espirometría	
3. ANTECEDENTES.....	13
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
6. HIPÓTESIS.....	16
7. OBJETIVO GENERAL.....	16
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
9. JUSTIFICACIÓN.....	17
10. METODOLOGÍA.....	18
10.1 Diseño de estudio	
10.2 Período de estudio	
10.3 Población – universo de estudio	
10.4 Población de estudio	
10.5 Criterios de inclusión	
10.6 Criterios de exclusión	
10.7 Selección de la muestra	
10.8 Tamaño muestral	
11. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	19
11.1 Descripción de la realización del estudio	
12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
13. ASPECTOS ÉTICOS.....	24
14. RESULTADOS.....	25
14.1 Características de los pacientes	
14.2 Resultados primarios de las mediciones	
14.3 Resultados secundarios de las mediciones	

15. DISCUSIÓN.....	33
16. ANEXOS.....	34
16.1 Hoja de recolección de datos	
17. BIBLIOGRAFÍA.....	36

1. INTRODUCCIÓN

Aunque los antagonistas de receptores de leucotrienos se han establecido para el manejo del paciente con asma crónica, su eficacia en exacerbaciones de asma no está plenamente estudiada. El objetivo de este ensayo fue demostrar la eficacia y seguridad de la terapia convencional para crisis asmática moderada asociada al Montelukast oral en pacientes pediátricos.

Métodos: 16 pacientes con crisis asmática moderada que se presentaron en el servicio de urgencias pediátrica en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, durante el período de Septiembre 2016 a Marzo 2017, fueron aleatorizados, asignándose el tratamiento convencional para crisis asmática moderada asociado o no a Montelukast oral 5 o 10 mg al ingreso y posteriormente cada 24 horas por 7 días. Se realizó historia clínica pediátrica, así como la evaluación del control de los síntomas en las últimas 4 semanas de acuerdo a GINA 2016. La variable principal para obtener diferencia fue el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), en el momento del egreso hospitalario y a los 7 días del episodio agudo.

Resultados: Los pacientes quienes recibieron Montelukast tuvieron un significativo incremento en el VEF1 al egreso hospitalario ($p= 0.03$) y en el VEF 1 registrado a la semana posterior de la crisis asmática ($p= 0.04$). El significado de la diferencia entre los tratamientos fue de 0.43 l/min en el VEF1 del egreso y de 0.91 l/min en el VEF1 medido a la semana del episodio agudo de asma. Un curso corto de tratamiento con Montelukast oral asociado a la terapéutica convencional en la crisis asmática moderada, redujo los días de estancia intrahospitalaria a 38.5 horas menos, respecto al grupo del tratamiento convencional.

Conclusión: En pacientes pediátricos con crisis asmática moderada, la administración adicional de Montelukast oral al tratamiento convencional llevo a un significativo VEF1 al momento del egreso hospitalario y a la semana posterior del episodio agudo, mostrando un perfil seguro y una forma fácil de administración, haciendo razonable la consideración de su uso rutinario en exacerbaciones de asma.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición de asma

El asma es una enfermedad heterogénea, que se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas. Se define por las manifestaciones clínicas de **síntomas respiratorios** como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, desencadenados por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, el cambio meteorológico o infecciones respiratorias virales; junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio. Los pacientes pueden sufrir brotes episódicos (exacerbaciones). (1)

El tratamiento del asma es escalonado. Los fármacos antiasmáticos, se dividen en 2 grupos: broncodilatadores (**aliviadores** de los síntomas) y antiinflamatorios (**controladores** de la enfermedad). Los fármacos fundamentales en el control del asma son los corticoides inhalados, sin embargo es preferible añadir un segundo fármaco, ya sea agonistas beta 2 de larga duración o **antileucotrienos**, que aumentan la dosis de corticoides en un niño no controlado. **Los antileucotrienos presentan una actividad protectora** contra la broncoconstricción inducida por estímulos específicos. (2)

2.2 Epidemiología

El estudio ISAAC (Estudio internacional sobre Asma y Alergias en la niñez) demostró que la prevalencia de asma en niños y adolescentes varía mucho en el mundo, siendo menor al 2% en algunos sitios y mayor a 25% en otros. En México la prevalencia también es variable, en la Ciudad de México es de 5% y en Mérida, Yucatán de 12%. Esta variabilidad en la frecuencia se correlaciona de forma inversa con la altitud de la región y de forma indirecta con su temperatura. (6)

En México, la incidencia anual de asma a nivel nacional es de 2.78 por 1000 habitantes. (6)

2.3 Exacerbaciones de asma

Episodios caracterizados por un aumento progresivo de los síntomas de dificultad respiratoria, tos, sibilancias u opresión torácica y disminución progresiva de la función pulmonar.

Suelen producirse en respuesta a la exposición a un agente externo y/o por una mala adherencia a la medicación de control. (1)

Manejo de las exacerbaciones asmáticas en atención primaria

Evaluación de la gravedad de la exacerbación

Anamnesis

-Momento de inicio y causa (si se conoce) de la exacerbación

-Gravedad de los síntomas asmáticos

-Cualquier síntoma de anafilaxia

-Cualquier factor de riesgo para muerte

-Todas las medicaciones sintomáticas y de control actuales, incluidas las dosis y dispositivos prescritos, el patrón de adherencia, cualquier cambio reciente de la dosis y la respuesta al tratamiento actual (1)

Exploración física

-Signos de gravedad de la exacerbación y constantes vitales

-Factores de complicación (anafilaxia, neumonía, neumotórax) (1)

Mediciones objetivas

-Pulsioximetría

-PEF (1)

Tratamiento de las exacerbaciones en atención primaria

Los principales tratamientos iniciales son la administración repetida de broncodilatadores inhalados de acción corta, la introducción temprana de los corticoides sistémicos y la oxigenoterapia de flujo controlado.

El objetivo es aliviar rápidamente la obstrucción del flujo aéreo y la hipoxemia, abordar la fisiopatología inflamatoria subyacente y prevenir las recaídas. (1)

Agonistas beta2 de acción corta inhalados

En exacerbaciones de leves a moderadas, la administración repetida de SABA (hasta 4-10 inhalaciones cada 20 minutos durante la primera hora). Después de la primera hora, la dosis de SABA necesaria varía entre 4-10 inhalaciones cada 3 -4 horas y 6-10 inhalaciones cada 1-2 horas. (1)

Oxigenoterapia de flujo controlado

En función de la pulsioximetría, para mantener la saturación de oxígeno en valores de 93- 95% (94-98% en los niños de 6-11 años) (1)

Corticoides sistémicos orales

Deben administrarse de inmediato. Dosis 1 mg/kg/día en adultos, hasta un máximo de 50 mg/día, y 1-2 mg/kg/día en niños de 6-11 años hasta un máximo de 40 mg/día. Deben mantenerse durante 5- 7 días en adultos y de 3 -5 días en niños.

La administración oral es igual de efectiva que la intravenosa. Requieren al menos 4 horas para producir mejoría clínica. (1)

Corticoides inhalados (ICS)

Las dosis altas de ICS administradas en la primera hora siguiente a la presentación inicial reducen la necesidad de hospitalización en los pacientes no tratados con corticoesteroides sistémicos. (1)

Medicación de control

Los pacientes que no están tomando en ese momento medicación de control deben iniciar generalmente un tratamiento regular que contenga esteroides inhalados. (1)

Seguimiento

Debe concertarse una visita de seguimiento para el cabo de 2-7 días. Se deberá evaluar el nivel de control de los síntomas y los factores de riesgo. (1)

2.4 Antagonistas de Receptores de Leucotrienos

De acuerdo con la fisiopatología el asma es un proceso inflamatorio crónico. Los cisteinil- **leucotrienos** son importantes mediadores inflamatorios, juegan un papel relevante en la patogénesis y progresión de la enfermedad, de la broncoconstricción inducida por el ejercicio, por aspirina o por virus; por lo tanto los antagonistas de los receptores de leucotrienos *previenen la inflamación en la vía aérea, disminuyen los síntomas nocturnos del asma, mejoran los valores de la función pulmonar, reducen el requerimiento de agonistas- β_2 adrenérgicos y corticoides inhalados y reducen el número de eosinófilos en el esputo y suero, así como la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones en el asma.* (5)

Leucotrienos

Derivados del metabolismo del ácido araquidónico, inicialmente se conocieron como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS- A) y, posteriormente, se denominaron "leucotrienos", porque la fuente original fueron los **leucocitos**. El leucotrieno B₄ (LTB₄) fue el primero en aislarse, posteriormente LTC₄, LTD₄, LTE₄ y por último las lipoxinas.

LTC₄ Y LTD₄ son, 2000 a 5000 veces más potentes que la histamina, mientras LTE₄ es 30- 100 veces más potente que la histamina en su efecto broncoconstrictor. (5)

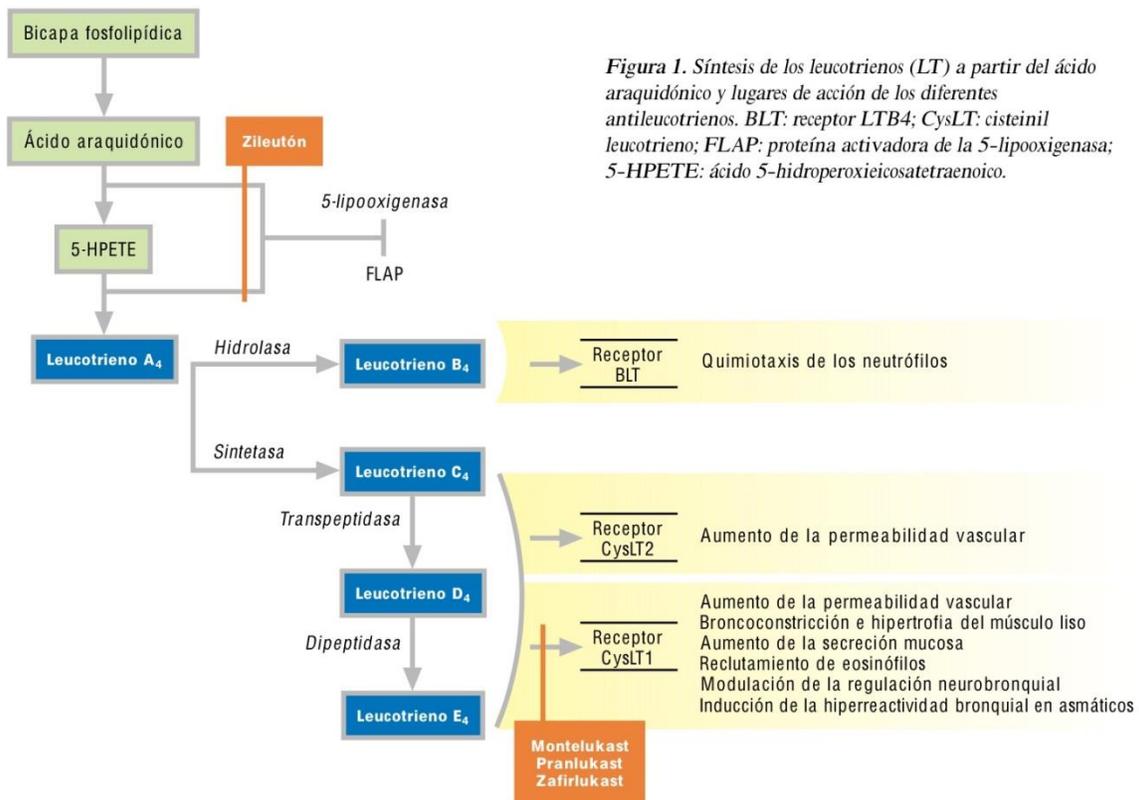
Los leucotrienos participan en diferentes etapas de la fisiopatología del asma: mayor secreción de moco o la disminución del transporte de éste, en la producción del broncoespasmo, en la inducción de la proliferación de células proinflamatorias, en la quimiotaxis de eosinófilos, en el daño celular, el edema y en la activación de los nervios sensoriales.

Se han desarrollado moléculas capaces de inhibir la acción de los cisteinil- leucotrienos, que bloquean a los receptores o impiden la síntesis de éstos por **inhibición de la 5- lipooxigenasa**.

La eficacia clínica de estos fármacos en el asma, específicamente el Montelukast, ha sido ampliamente estudiada y demostrada en diferentes estudios. (5)

Receptores de leucotrienos

Los cisteinil- leucotrienos son mediadores biológicos potentes en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias y desencadenantes de la broncoconstricción a través de la interacción con receptores de superficie celular, pertenecientes a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G: CysLTRs 1 Y 2. Los CysLTRs 1 se expresan en células de músculo liso, células cebadas, macrófagos pulmonares intersticiales de los pulmones y el bazo. Los CysLTRs 2 se encuentran en corazón, cerebro, hipotálamo, tálamo, putamen, pituitaria, médula y las glándulas suprarrenales. (4) (5)



(4)

Los eosinófilos desempeñan un papel fundamental en el proceso de inflamación crónica asociada con el asma y los cisteinil- leucotrienos umentan la supervivencia de los eosinófilos en respuesta a las señales paracrinas de los mastocitos y linfocitos. (4) (5)

Los cisteinil- leucotrienos se han encontrado sobreexpresados en diferentes enfermedades: rinitis alérgica, rinosinusitis, rinoconjuntivitis, poliposis nasal. (4) (5)

Los tratamientos actuales, incluyen: bloqueadores de los CysLTR como Montelukast, zafirlukast, pranlukast e inhibidores de la 5 lipo-oxigenasa, como zileutón.

En pediatría se encuentran aprobados el zafirlukast a partir de los 12 años y el Montelukast a partir de los 2 años.

Se administran oralmente, se absorben en el tracto gastrointestinal y se metabolizan en el hígado.

La dosis del zafirlukast es de 10 mg, 2 veces al día y la del Montelukast 5 mg, (niños 6-14 años) y de 4 mg (niños de 2- 5 años) una vez al día. La administración de zafirlukast con comidas ricas en proteínas o grasas reduce su disponibilidad, lo que no ocurre con Montelukast. (5)

2.5 Montelukast

Potente y selectivo antagonista para CysLTR1 activado por LTD4 y es catalizado por el citocromo P450. Evidencia reciente sugiere que Montelukast posee una serie de actividades antiinflamatorias secundarias, aparentemente no relacionadas con el antagonismo de los CysLTR1, como la inhibición de las enzimas 5-lipoxigenasa, histona- acetiltransferasa y adenosina 3'- 5' monofosfato- cíclico (c- AMP) fosfodiesterasa, así como la interferencia con los receptores P2Y purinérgicos y la inhibición de la adherencia de los eosinófilos al endotelio vascular y su migración. (5)

Metabolismo del Montelukast

Se metaboliza con una pequeña fracción de la dosis excretada como fármaco original en la bilis. Los principales metabolitos identificados: acil-glucurónido (M1), sulfóxidos diastereoisómeros (M2a y M2b), metabolitos diastereoméricos hidroxilados (M5a y M5b de isómeros S y R) y los metabolitos diastereoméricos metil- hidroxilados (M6a y M6b). (5)

Indicaciones de Montelukast

Rinitis alérgica, rinosinusitis, rinoconjuntivitis, poliposis nasal, asma inducida por ejercicio y por procesos virales, urticaria, dermatitis, bronquiolitis obliterante, displasia broncopulmonar y enfermedad pulmonar intersticial. (5)

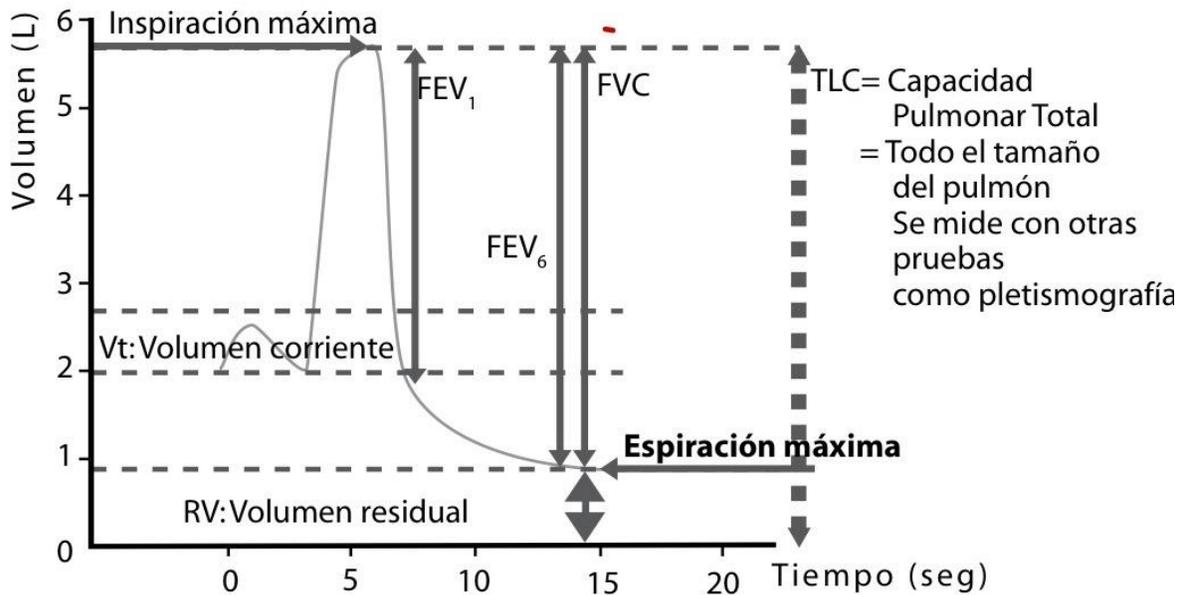
Montelukast en asma

- ✓ Mejora significativamente el FEV1 y el FEV1-FVC en pacientes con asma leve a moderada: niños de **6-13 años después de 6 semanas de tratamiento**
- ✓ Montelukast oral (4 mg) 1 vez al día, es un tratamiento eficaz para el asma persistente en niños de 2- 5 años
- ✓ Brinda protección contra la broncoconstricción inducida por la hiperventilación con aire frío y seco y disminuye la hiperreactividad de la vía aérea
- ✓ En niños de 2-5 años, con asma persistente, Montelukast disminuye los síntomas y en un 30% las exacerbaciones.
- ✓ Los corticoides inhalados y el Montelukast pueden considerarse una prueba terapéutica en casi cualquier niño en edad preescolar con sibilancias recurrentes.
- ✓ El tratamiento para el asma en menores de 5 años con antagonistas de los receptores de leucotrienos, como Montelukast, está indicado y ha sido aprobado en guías y consensos nacionales e internacionales: el consenso PRACTALL (Practicind Allergology), las guías GINA (Global Initiative for Asthma), las guías GEMA (Guía Española para el manejo del Asma), guías NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program), Guías Mexicanas de Asma y Alergias en niños: recomendaciones prácticas del programa alergia finlandés 2008-2028 para la prevención, diagnóstico y tratamiento.
- ✓ Montelukast ha sido aprobado como indicación para rinitis alérgica por las guías ARIA (Allergic Rhinitis and its impact on asthma) (5)

2.6 Espirometría

Es una prueba básica de función mecánica respiratoria, para el diagnóstico y vigilancia de enfermedades pulmonares crónicas. La espirometría mide:

-**Capacidad vital forzada (FVC):** Permite medir el máximo volumen de aire que puede exhalarse después de una inspiración máxima. Equivale a 80% de la Capacidad pulmonar total.



-**Volumen espiratorio en 1 segundo (FEV1):** es la medida más importante, mide aceleración del volumen y obstrucción bronquial.

En el primer segundo se saca la mayor parte de los pulmones, osea la capacidad vital. Las personas jóvenes, pueden sacar en el primer segundo el 80% de la capacidad vital.

-**Volumen espiratorio al segundo 6 (FEV 6):** se usa como sustituto aceptado de la FVC en espirometría en consultorio.

El FEV 1 y el cociente FEV1/FVC, son parámetros que se utilizan para medir la obstrucción del flujo aéreo.

Es muy importante que el reporte cuente con los valores de 3 maniobras espirométricas aceptables o las 3 mejores maniobras que se hayan obtenido.

Todos los valores de función pulmonar se reportan en litros con 2 decimales. El cociente FEV1/FVC o FEV1/FEV6 se reporta como porcentaje con 1 decimal.

Criterios de aceptabilidad

Terminación adecuada: duración de la espirometría de al menos 6 segundos en mayores de 10 años, y de 3 segundos en menores de 10 años. (12)

3. ANTECEDENTES

Numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la administración nocturna de 5 mg de Montelukast sódico, determina un incremento del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1), menor uso de broncodilatadores, reducción de exacerbaciones, reducción de eosinófilos periféricos, así como mejoría de la calidad de vida. (2)

Los antagonistas del receptores de leucotrienos (LTRA's) leukotriene receptor antagonists) se han establecido para manejo del asma crónica, pero su **eficacia en el asma agudo no está plenamente estudiado.** (9)

Un grupo pequeño de estudios muestran los beneficios de los LTRA's en el asma agudo; 2 largos estudios son los realizados por Camargo et al con 201 pacientes y Silverman et al con 641 pacientes.

Camargo, demostró la mejoría significativa en la función pulmonar con el Montelukast intravenoso en las 2 primeras horas en la sala de emergencias, los pacientes recibieron beta agonistas pero no anticolinérgicos) (9)

Silverman, evaluó el efecto del Zafirlukast en las recaídas en los 28 días posteriores de haber sido atendidos en urgencias. (9)

Ferrerira, estudió 20 adultos con crisis asmática en la sala de urgencias y no mostró significancia estadística a favor al Montelukast. (9)

Harmanci, evaluó en 51 niños de 2 a 5 años de edad, administrando Montelukast, evitando los esteroides en las exacerbaciones de asma. (9)

Cylly, evaluó 70 pacientes en 24 horas, comparando el Montelukast en monoterapia y Montelukast con prednisona en un estudio simple ciego, los pacientes también recibieron micronebulizaciones de beta agonistas sin anticolinérgicos, sin embargo no fue significativo a favor del Montelukast. (9)

Colin F. Robertson y cols. realizaron en Melbourne Australia en 2006, un ensayo clínico aleatorizado controlado, doble ciego titulado: "Short- Course Montelukast for Intermittent Asthma in children". El objetivo fue determinar si un curso de Montelukast en niños con asma intermitente podría modificar la severidad del episodio asmático, fue un ensayo multicéntrico, con un período de 12 meses, el tratamiento fue iniciado por los padres al comienzo de la infección respiratoria o síntomas asmáticos y se continuó por 7 días o hasta que los síntomas se hubieran resuelto por 48 horas más. Los criterios de inclusión fueron niños de 2- 14 años con historia diagnóstica de asma intermitente con episodios asintomáticos sin medicación entre episodios, con historia de 3 episodios, pero no más de 6 episodios en los últimos 12 meses que requirieron ingreso hospitalario o visita a urgencias. En el diseño de estudio, se administraron dosis de Montelukast, 2-5 años 4 mg, 6- 14 años 5 mg vía oral por los padres al inicio de los síntomas de asma, y posteriormente 1 dosis diaria nocturna por mínimo 7 días o hasta que los síntomas fueron resueltos por 48 horas, máximo por 20 días; los pacientes podían recibir beta agonistas inhalados y prednisona vía oral, 2 semanas después el equipo de estudio revisaba al paciente, el cual podía tratarse por 5 episodios más en un periodo de 12 meses. El Análisis estadístico, se realizó con Chi cuadrada, no paramétrico Mann- Whitney test. Los Resultados fueron un total de 220 niños, 107 tratados con Montelukast y 113 con placebo, fueron tratados 681 episodios, los síntomas fueron disminuidos en 14 %, los despertares nocturnos en 8.6% (p= 0.043), días perdidos de escuela 37% y días faltantes al trabajo de los padres 33% (p= 0.0001). Concluyendo que un curso corto de Montelukast, introducido al inicio de los síntomas de un episodio agudo de asma,

resulta en una pequeña reducción en la resolución aguda, síntomas, faltas a la escuela y del trabajo de los padres. (10)

Asma intermitente, se describe como episodios aislados con intervalos asintomáticos, es el patrón más común en la infancia (75%), los episodios son desencadenados comúnmente por infecciones respiratorias virales. El tratamiento actual recomienda para el asma intermitente, broncodilatadores inhalados y prednisona oral para el manejo de episodios agudos. El Montelukast, ha mostrado efectividad en niños con asma leve persistente y actualmente recomendado como agente preventivo, estudios clínicos han demostrado e beneficio máximo es logrado en las primeras 48 horas. (10)

Los antagonistas de leucotrienos median las funciones pulmonares como la producción de moco, disminuye el aclaramiento mucociliar, cambia la permeabilidad vascular, actuando a nivel de las contracciones del músculo liso, así como **BRONCOPROTECTOR**, con efecto en 20-24 horas post dosis. (10)

Crichton F. Ramsay y cols. Publicaron en Reino Unido en 2010, un estudio aleatorizado controlado doble ciego, titulado: “Oral Montelukast in Acute Ashtma exacerbations”, incluyó 87 pacientes adultos que presentaban crisis asmática que requería hospitalización, 49 tratados con Montelukast y 38 del grupo placebo, 14 se retiraron, 6 de ellos del grupo de Montelukast. Los criterios de inclusión fueron adultos de 18-50 años, con diagnóstico principal de crisis asmática, sin otra patología, con un flujo espiratorio pico (PEF) <75% de su mejor registro en los últimos meses, en caso de no contar con este valor, se tomo en cuenta el PEF predicho para la edad, así como los criterios de exclusión, constaron de historia de tabaquismo, mujeres embarazadas, sin anticonceptivo seguro, que ya se encontraban con tratamiento con Montelukast o con medicamentos con los cuales interactúa, como la fenitoína, fenobarbital o rifampicina. En el Diseño de estudio, la primera dosis de Montelukast (cápsula 10 mg) se administraba al ingreso y posterior al egreso 1 diaria a las 22: 00 hrs por 4 semanas. Los pacientes que ingresaron antes de las 22:00 hrs, recibieron 2 cápsulas en el día de la admisión. Todos recibieron prednisona 40 mg, micronebulización con salbutamol (5mg cada 6 horas) y bromuro de ipratropio (500 microgramos cada 6 horas), oxígeno y en caso de ser necesario sulfato de magnesio intravenoso y/o aminofilina.

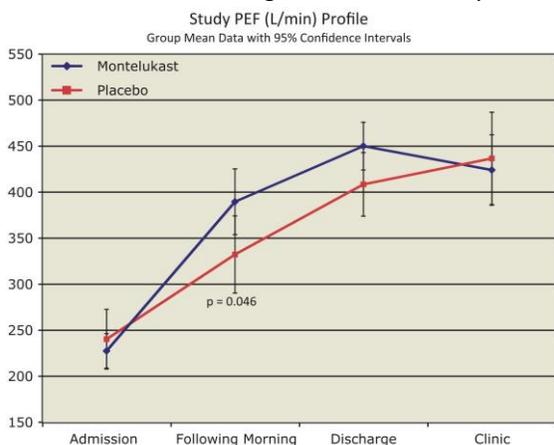


Figure 1 Study peak expiratory flow (PEF) profile.

La medición del estudio se realizó con el PEF al momento del ingreso, a la mañana siguiente y a las 4 semanas posteriores. Para el análisis estadístico se utilizó T no pareada, X² y Microsoft Excel Version 2003 y SPSS 14 para Windows, obteniendo los siguientes resultados, los pacientes que recibieron Montelukast tuvieron un incremento significativo del PEF la mañana posterior al ingreso, comparado con los que recibieron placebo, la diferencia fue de 57.4 litros/minuto.

En los 2 tratamientos completaron 9 días de prednisona vía oral y por lo menos 3 semanas recibieron dosis altas diarias de esteroide inhalado, en conclusión, **en adultos quienes presentan una crisis asmática que requieren hospitalización, la administración de Montelukast oral, mejora de manera significativa el PEF a la mañana siguiente al ingreso, comparado al tratamiento máximo actual.** (9)

Sánchez I. Concepción y cols. en La Habana, Cuba en 2011, realizaron un estudio analítico prospectivo, con 65 niños entre 3 y 18 años, con el diagnóstico de asma bronquial persistente, que en su mayoría tenían tratamiento previo con esteroides inhalados. En todos los casos se evaluaron antes del uso de Montelukast y un año después de su introducción las variables *de edad, sexo, presencia de tos nocturna, sibilancias o dificultad con la risa, tolerancia al ejercicio, días perdidos de escuela o institución infantil, frecuencia de los episodios agudos o crisis, ingresos hospitalarios y en unidades de terapia intensiva, así como la necesidad de medicamentos de rescate como los broncodilatadores de corta duración. Se evaluó la función respiratoria en pacientes mayores de 7 años (FEV1)*. Para la evolución de los pacientes se clasificaron según el control de los síntomas en asma bronquial controlada, parcialmente controlada y no controlada, antes del tratamiento a los 6 meses y al año. La clasificación en los niños menores de 7 años se realizó solamente por la sintomatología. Se observó si se presentaron efectos indeseables al Montelukast y se monitoreó la función hepática durante el tratamiento. (2). En el diseño e estudio, el esquema de tratamiento de Montelukast fue el siguiente, dosis oral 3-5 años 4mg, 5-12 años 5 mg, mayor de 12 años 10 mg, 1 vez al día, en horario nocturno, 2 horas después de la comida y con una duración de 1 año. (2), obteniendo los siguientes resultados, 65 pacientes, 33 (50.8%) fueron del sexo femenino y 32 (49.4%) del sexo masculino. 55 pacientes (84.6%) tenían tos nocturna diaria antes del tratamiento. Al año, la tos nocturna diaria se observó solo en 9 (13.9%); 43 (66.1%) presentaban sibilancias al reírse, mientras que al año, 1 mantenía sibilancias diarias con la risa; 41 (63%) tenían afectación de la actividad física, al año 51 (78.45%) no tenían limitaciones. El 100 % tenía ausencias escolares, durante el año de tratamiento 34 (57%) no presentaron días perdidos; 42 (64.6%) tenían crisis diarias, 38 (58.5%) no tuvieron crisis. Habían tenido ingresos hospitalarios 23 (35.4), posteriormente solo 5 necesitaron hospitalización. 49 (75%) necesitaron tratamiento de rescate, durante el año disminuyó a 27 (41%). 19 niños tenían el VEF1 menor del 80%, y solamente 8 (16%) posteriormente. 100 % de los pacientes tenían asma no controlada o parcialmente controlada, mientras que al año el 57% tenía asma controlada. (2) Concluyendo que los pacientes en los que se administró Montelukast **mejoraron significativamente** los síntomas nocturnos, la limitación en las actividades físicas, los días perdidos en de escuela, la necesidad de ingreso hospitalaria y la función respiratoria. Se logró el control del asma en 57% de los pacientes. (2)

Eficacia y seguridad

En un metanálisis realizado por Hon KL y su grupo a propósito de la eficacia clínica y seguridad de Montelukast, se llegó a las siguientes conclusiones:

- ✓ La utilidad de Montelukast en monoterapia como tratamiento adicional a ICS en el asma leve a moderada en la infancia. Alternativa eficaz y segura en el **CONTROL** del asma, incluso a largo plazo.
- ✓ Ventajas: mínimos efectos secundarios y adversos, rápido inicio de acción y efecto pico.
- ✓ Se administra vía oral una vez al día (5)

Montelukast contra esteroides

Se ha demostrado que el uso de esteroides vía oral en niños menores de 5 años con episodios de sibilancias no ha resultado efectivo, sin embargo dosis intermitentes de dosis altas de esteroides inhalados reducen el riesgo de episodios severos de sibilancias en un 30% en este rango de edad. Aunque, esta estrategia **se ha asociado a una relevante supresión del crecimiento**, lo que no sucede con los bloqueadores del receptores de leucotrienos (3)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha observado que en el servicio de urgencias pediatría, los pacientes diagnosticados con crisis asmática, presentan mejoría de la sintomatología con el tratamiento de rescate, con posterior egreso, sin embargo un porcentaje importante regresa por falta de remisión de los síntomas o agravamiento de estos, en algunos casos que ameritan hospitalización por asma moderada- grave. La mayoría de estos pacientes no cuenta con un tratamiento de control y se ha abusado de los medicamentos de rescate, o no llevan un apego al tratamiento y seguimiento adecuados, hecho que ha incrementado el número de exacerbaciones.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es eficaz y segura la terapéutica convencional asociada a Montelukast oral vs el tratamiento habitual en episodios agudos de asma?

6. HIPÓTESIS

La terapéutica convencional asociada a Montelukast oral tiene mayor eficacia y seguridad que el tratamiento habitual en episodios agudos de asma.

7. OBJETIVO GENERAL

Demostrar la eficacia y seguridad de la terapia convencional asociada al Montelukast oral en pacientes con edades entre 6 y 18 años con episodios agudos de asma del Hospital General Fernando Quiroz Gutiérrez durante Septiembre 2016 a Marzo 2017

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la remisión de la sintomatología clínica con tratamiento convencional con montelukast y con el tratamiento convencional

Determinar las horas requeridas para remitir la crisis

Determinar requerimiento de medicamento adicional

Determinar complicaciones clínicas

Determinar VEF1, VEF6, Rel VEF1/VEF6 antes y después de la intervención

9. JUSTIFICACIÓN

El hecho de que el niño presente crisis asmáticas recurrentes, implica una constante reacción inflamatoria a nivel pulmonar, que a largo plazo incrementa la resistencia en la vía aérea y provoca un descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), provocando exacerbaciones recurrentes, sin aparente mejoría del cuadro clínico.

Por lo que al implementar un tratamiento de control al momento de inicio de los síntomas de un episodio agudo de asma, a base de antagonista de receptores de leucotrienos, servirá para mejorar el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, y como consecuencia reducir la presencia de tos nocturna, sibilancias, intolerancia al ejercicio, faltas a la escuela y del trabajo de los padres, así como nuevos episodios agudos e ingresos hospitalarios. Con esto se mejora la calidad de vida del paciente y se disminuyen los costos de su atención tanto en la familia como en las unidades de salud y en la Institución.

10. METODOLOGÍA

10.1 Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado: simple ciego

10.2 Período de estudio

De Septiembre 2016 a Marzo 2017

10.3 Población- universo de estudio

Pacientes asmáticos de 6 a 18 años

10.4 Población de estudio

Pacientes de 6 a 18 años de edad con crisis asmática moderada, atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE, de Septiembre 2016 hasta Marzo 2017.

10.5 Criterios de inclusión

Edad entre 6 – 18 años, con crisis asmática moderada
Con consentimiento informado firmado

10.6 Criterios de exclusión

Quienes padezcan: bronquiectasias, discinesia ciliar primaria, cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, fibrosis quística.
Que se encuentren ya con tratamiento con Montelukast o con medicamentos con los cuales interactúa, como la fenitoína, fenobarbital o rifampicina.

10.7 Selección de la muestra

Selección no probabilística a conveniencia

10.8 Tamaño muestral

Se requiere un tamaño muestral de 36 pacientes. Determinado mediante la fórmula para diferencia de una proporción en donde: π = proporción muestral hipotetizada } π_0 = proporción muestral proyectada } θ_0 y θ = Complemento de π_0 y π } $Z\beta$ = 0,84 (si poder es de 80%) } $Z\alpha$ = 1,96 (si significancia es de 0.05)

11. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICIÓN	ESCALAS
DEPENDIENTES			
Nivel de control asma	Grado en el que los efectos del asma pueden observarse en un paciente, o han sido reducidos o eliminados por el tratamiento.	Controlado/Parcialmente controlado/No controlado	Cualitativa ordinal
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.	l/min	Cuantitativa continua
VEF6	Volumen espiratorio forzado en el segundo 6, sustituto aceptado de la FVC en espirometría en consultorio.	l/min	Cuantitativa continua
1/6	Mide obstrucción bronquial.	Porcentaje	Cuantitativa continua
Hospitalización	Crisis asmática que a pesar del tratamiento de rescate, ameritó que el paciente ingresara al hospital.	Si/No	Cualitativa nominal
Horas de estancia intrahospitalaria	Horas desde el ingreso hasta el egreso	Número	Cuantitativa discreta
INDEPENDIENTES			
Montelukast	Antagonista de receptores de leucotrienos		
Sexo	Genero del paciente que presenta desde el nacimiento	Masculino/Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Edad en años expresada al interrogatorio	Años	Cuantitativa discreta
Peso	Peso en kilogramos, medido en báscula al presentarse en el servicio de urgencias	Kilogramos	Cuantitativa continua

Talla	Talla en centímetros medida al presentarse en el servicio de urgencias	Centímetros	Cuantitativa discreta
IMC	Índice de masa corporal calculado en metro al cuadrado, posterior a la medición de peso y talla	Metro cuadrado	Cuantitativa continua
Atopia (AHF)	Estado de hipersensibilidad poco habitual	Si/No	Cualitativa nominal
Recién nacido termino	Recién nacido de 37 - 42 semanas de gestación	Si/No	Cualitativa nominal
Lactancia materna	Fenómeno cultural con implicaciones biológicas determinantes para la supervivencia de la especie humana	Si/No	Cualitativa nominal
Actividad física	Movimiento del cuerpo que hace trabajar a los músculos y requiere más energía que estar en reposo	Si/No	Cualitativa nominal
Mascotas	Animal domesticado	Si/No	Cualitativa nominal
Tabaquismo pasivo	Inhalación involuntaria del humo de tabaco	Si/No	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Presencia de 1 o más enfermedades, además de la enfermedad primaria	Si/No	Cualitativa nominal
Alergia medicamentosa	Reacción anormal del sistema inmunológico ante un medicamento	Si/No	Cualitativa nominal
Meses de evolución	Tiempo de evolución de la enfermedad	Número	Cuantitativa discreta
Rinitis alérgica	Inflamación de la mucosa nasal, por exposición a alérgenos	Si/No	Cualitativa nominal

Conjuntivitis alérgica	Inflamación de la conjuntiva por una respuesta excesiva a un alérgeno	Si/No	Cualitativa nominal
Dermatitis atópica	Conjunto de anomalías y lesiones cutáneas que aparecen en los individuos atópicos	Si/No	Cualitativa nominal
Urticaria aguda	Ronchas, habones y/ angioedema, duración menos de 6 semanas	Si/No	Cualitativa nominal
Alergia alimentaria	Reacción de hipersensibilidad a alimentos	Si/No	Cualitativa nominal
Infección de vías respiratorias altas	Infección aguda del tracto respiratorio superior: nariz, senos paranasales, faringe o laringe	Si/No	Cualitativa nominal

11.1 Descripción de la realización del estudio

Todos los pacientes se presentaron en el servicio de urgencias pediatría del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, con previa firma de consentimiento informado, fueron aleatorizados utilizando el método de tómbola, para recibir el tratamiento convencional para crisis asmática moderada asociado o no a Montelukast oral. Se realizó espirometría, historia clínica pediátrica, así como la evaluación del control de los síntomas en las última 4 semanas de acuerdo con GINA 2016, (síntomas diurnos 2 veces por semana, despertar nocturno, medicación sintomática 2 veces por semana, limitación de la actividad física). Se clasificó según la frecuencia de presentación, en bien controlado (ninguno de ellos), parcialmente controlado (1-2), no controlado (3-4). Igualmente se determinó la presencia de comorbilidades de tipo alérgico, como rinitis y conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria aguda o angioedema y alergia alimentaria.

Para realizar la espirometría se usó Piko-6 (Electronic Lung Health Meter), software con las siguientes medidas, FEV1, FEV6 Y FEV1/FEV6. Se realizó en 3 ocasiones la espirometría al momento del ingreso, al día siguiente, al egreso y a los 7 días del episodio agudo.

Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de estudio; pacientes del grupo 1 quienes recibieron la terapia convencional y el grupo 2 los cuales recibieron la terapia convencional y Montelukast oral (5 o 10 mg al ingreso y posteriormente cada 24 horas).

Todos los pacientes con crisis asmática moderada, recibieron la terapia convencional con oxígeno, beta agonista nebulizado (Salbutamol, 0.15 mg/kg/dosis), 3 ciclos de 20 minutos durante 1 hora.

La duración del intervalo de la terapia con broncodilatador fue variable (1- 4 horas) y posteriormente cada 6– 8 horas, dependiendo de la respuesta al tratamiento.

Se administró dosis de impregnación de metilprednisolona (2mg/kg/dosis), con dosis máxima de 60 mg, de acuerdo a PALS (Soporte Vital Avanzado Pediátrico), y en caso de ser necesario se continuó dosis de mantenimiento (2 mg/kg/día).

Las terapias adicionales para asma bronquial, como aminofilina y sulfato de magnesio fueron administradas en pacientes que no respondieron al tratamiento habitual inicial y que requirieron hospitalización.

Los antibióticos fueron reservados para pacientes con sospecha clínica o radiológica de infección bacteriana, tal como fiebre > 38°C, exudados purulentos en vía respiratoria alta o signos radiológicos de consolidación.

Los pacientes del grupo 2, recibieron la primera dosis de Montelukast oral 5 o 10 mg, al momento del ingreso y posteriormente cada 24 horas por las noches. En caso de que el paciente presentara la crisis asmática por la mañana, se administraba dosis inicial en ese momento, y su dosis nocturna correspondiente.

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la formulación de la base de datos se utilizó el programa Excel. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen según el tipo de variable. Para cualitativas se utilizaron porcentajes y para cuantitativas promedio y desviación estándar. Para identificar diferencias se utilizó T de Student cuando las variables cuantitativas tenían distribución normal determinada mediante la prueba Shapiro Wilks y con distribución no normal U de Mann Whitney, Wilcoxon y Kruskal-Wallis. En cualitativas nominales se utilizó la Prueba exacta de Fisher y en las dicotómicas Chi cuadrada. Se consideró un error alfa de 5% para determinar significancia. Asimismo se determinó el número necesario de pacientes a tratar. El programa estadístico utilizado fue Stata 13.

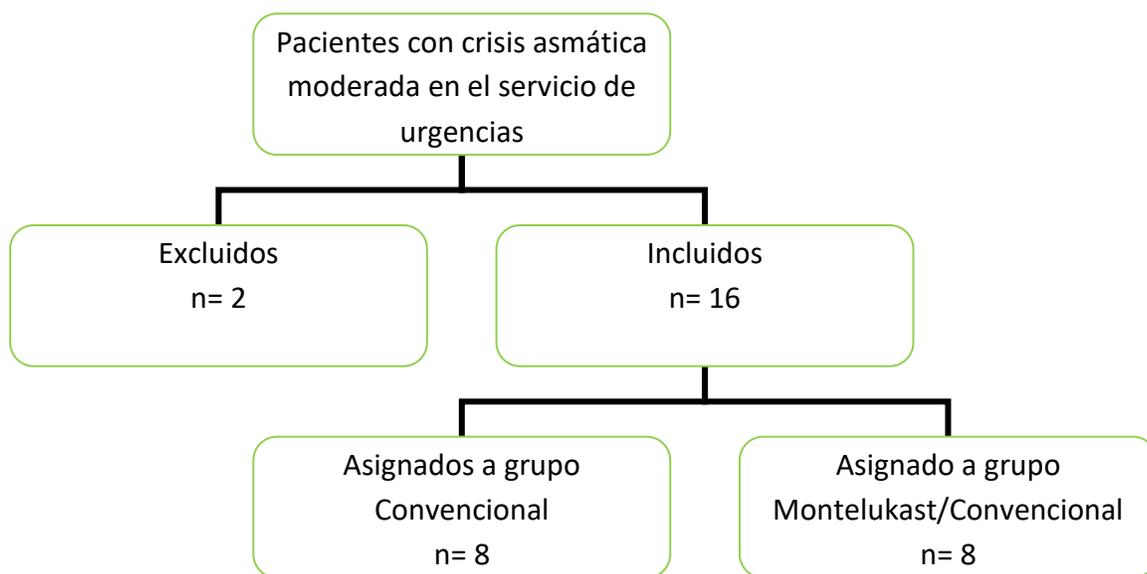
13. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación tiene un riesgo mayor que el mínimo. El protocolo se condujo de acuerdo a los lineamientos establecidos por la Ley General de Salud, en específico los contenidos en el Reglamento en materia de Investigación en salud y la Norma Oficial Mexicana Para Investigación en Seres Humanos, apegados además a las Guías de Buenas Practicas y a la Declaración de Helsinki de acuerdo al documento original (1964), a la enmienda de Tokio (1975) y a las modificaciones subsecuentes efectuadas en la Reunión de la Asamblea Médica mundial de Edimburgo (2000). Se enfatiza que la información recopilada se manejó con estricta confidencialidad y discreción (no permitiendo la identificación de los nombres de los pacientes), apegados a la Ley general de transparencia y acceso a la información pública. Además, se solicitó en cada caso el consentimiento informado correspondiente, mediante documento ad-hoc el consentimiento de los padres.

14. RESULTADOS

De los pacientes con diagnóstico de crisis asmática atendidos en el servicio de urgencias de pediatría del Hospital Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE, dentro del período de Septiembre 2016 a Marzo 2017, 16 pacientes fueron clasificados como crisis asmática moderada cumpliendo con los criterios de inclusión y fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 1.



14.1 Características de los pacientes

Estas han sido resumidas en la tabla 1. La base de características demográficas, como género, edad (11.5 años) e índice de masa corporal (19 m²) entre ambos grupos de tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros.

Existe un porcentaje importante de pacientes con historia de atopia familiar (>75%), así como antecedente de rinitis alérgica (87.5%) en ambos grupos de estudio, sin embargo no se encontró diferencia estadística significativa en dichos datos. Siendo en su mayoría pacientes que fueron recién nacidos de término y alimentados al seno materno.

De acuerdo a la evaluación de control del asma, que se realizó al momento de la admisión hospitalaria, se encontró en un 50 % de los pacientes como no controlada en los 2 grupos, de igual manera 50 % realiza actividad física, sin obtenerse un valor significativo de p en ningún parámetro.

Respecto a los meses de evolución del asma, en el grupo de Montelukast/Convencional el promedio (75.1) equivale al doble de meses respecto al grupo convencional (40.9), sin llegar a la significancia estadística para este estudio.

En particular, en la función pulmonar, el grupo de Montelukast/Convencional contaba con un VEF1, VEF6, VEF1/VEF6 basal predicho mayor respecto al del grupo Convencional, sin embargo no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa al momento del inicio del estudio.

Tabla 1. Características de pacientes estudiados

	Convencional (n=8)	Montelukast/Convencional (n= 8)	Valor de p *
Género (masculino: femenino)	n (%) 5 (62.5) 3 (37.5)	n (%) 4 (50) 4 (50)	0.46
Edad	11.5 ± 2.9	11.5 ± 2.9	0.18
Índice de masa corporal	19.0 ± 3.3	19.8 ± 3.7	0.67
Evaluación de control del asma	n (%)	n (%)	0.11
• Controlado	2 (25)	1 (12.5)	
• Parcialmente controlado	2 (25) 4 (50)	3 (37.5) 4 (50)	
• No controlado			
Atopia familiar	n (%)	n (%)	0.53
• No	1 (12.5)	2 (25)	
• Si	7 (87.5)	6 (75)	

Lactancia materna	n (%)	n (%)	0.40
• No	1 (12.5)	1 (12.5)	
• Si	7 (87.5)	7 (87.5)	
Recién nacido de término	n (%)	n (%)	0.50
• No	2 (25)	0 (0.00)	
• Si	6 (75)	8 (100)	
Rinitis alérgica	n (%)	n (%)	0.00
• No	1 (12.5)	1 (12.5)	
• Si	7 (87.5)	7 (87.5)	
Dermatitis atópica	n (%)	n (%)	0.67
• No	2 (25)	5 (62.5)	
• Si	6 (75)	3 (37.5)	
Actividad física	n (%)	n (%)	0.15
• No	4 (50)	4 (50)	
• Si	4 (50)	4 (50)	
Comorbilidad	n (%)	n (%)	0.53
• No	7 (87.5)	6 (75)	
• Si	1 (12.5)	2 (25)	
Meses de evolución del asma	40.9 ± 41.1	75.1 ± 47.2	0.15
VEF1 Basal (L/min predicho)	1.98 ± .73	2.54 ± .82	0.22
VEF6 Basal (L/min predicho)	2.28 ± .87	2.91 ± .91	0.22
VEF1/VEF6 (% del predicho)	87.75 ± 2.12	87.5 ± 1.69	0.55

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

*La prueba U de Mann Whitney se uso para el análisis de variables continuas y la prueba exacta de Fisher para variables nominales

Tabla 2. Cambios en la función pulmonar según tipo de tratamiento

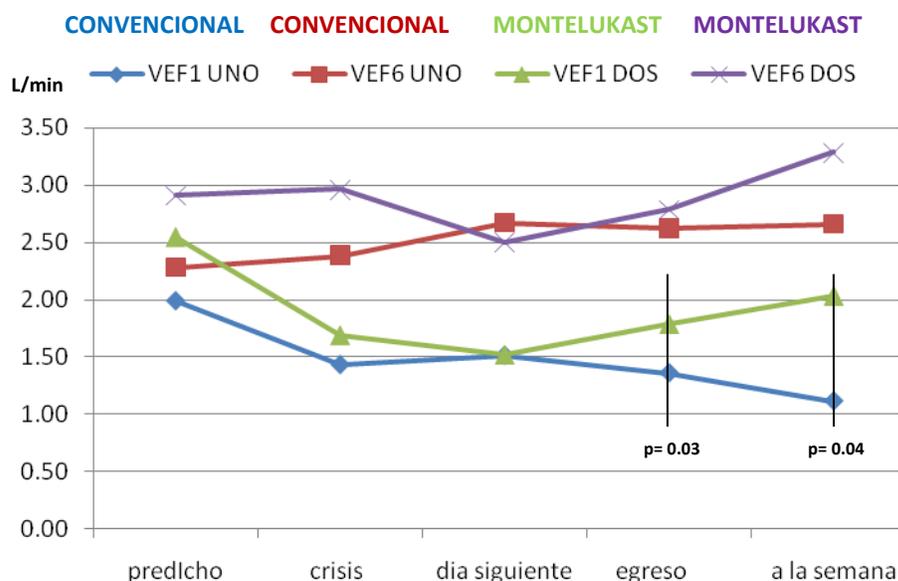
	Convencional	Montelukast/Convencional	
Tipo de función	m ± ds	m ± ds	p *
VEF 1 predicho	01.99 ± 0.73	02.55 ± 0.82	0.22
VEF 1 crisis	01.43 ± 0.47	01.69 ± 0.36	0.18
VEF 1 día siguiente	01.51 ± 0.62	01.52 ± 0.23	0.67
VEF 1 egreso	01.36 ± 0.33	01.79 ± 0.07	0.03
VEF 1 a la semana	01.12 ± 0.33	02.03 ± 0.41	0.04
VEF 6 predicho	02.29 ± 0.87	02.91 ± 0.92	0.22
VEF 6 crisis	02.39 ± 1.03	02.97 ± 0.61	0.18
VEF 6 día siguiente	02.67 ± 1.30	02.51 ± 0.58	0.91
VEF 6 egreso	02.63 ± 0.68	02.79 ± 0.69	0.72
VEF 6 a la semana	02.67 ± 0.49	03.29 ± 0.44	0.07
VEF1/VEF6 predicho	87.75 ± 02.12	87.50 ± 1.69	0.55
VEF1/VEF6 crisis	71.88 ± 21.79	64.38 ± 18.42	0.67
VEF1/VEF6 día siguiente	80.88 ± 19.34	74.63 ± 22.65	0.63
VEF1/VEF6 egreso	74.75 ± 11.53	73.33 ± 21.79	0.85
VEF1/VEF6 a la semana	86.00 ± 12.73	76.43 ± 16.54	0.76

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

* Prueba de Wilcoxon

14.2 Resultados primarios de las mediciones

Gráfica 1. Cambios en la función pulmonar según tiempo de tratamiento



Los pacientes quienes recibieron Montelukast tuvieron un significativo incremento en el VEF1 al egreso ($p=0.03$) y en el VEF 1 registrado a la semana posterior a a crisis ($p=0.04$).

El significado de la diferencia entre los tratamientos fue de 0.43 l/min en el VEF1 del egreso y de 0.91 l/min en el VEF1 medido a la semana del episodio agudo de asma.

Los datos y gráficas del Volumen espiratorio forzado en el primer segundo registrado durante el estudio es presentado en la figura 1, así como en las tablas 2 y 3.

TABLA 3. Cambios en la función pulmonar según tipo de tratamiento

	Predicho	Crisis	Día siguiente	Egreso	A la semana
VEF1 Convencional	1.99	1.43	1.51	1.36	1.12
VEF6 Convencional	2.29	2.39	2.67	2.63	2.67
VEF1 Montelukast/Convencional	2.55	1.69	1.52	1.79	2.03
VEF6 Montelukast/Convencional	2.91	2.97	2.51	2.79	3.29

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

14.3 Resultados secundarios de las mediciones

La diferencia de medición del VEF1 al día siguiente de la crisis asmática, entre ambos grupos fue de 0.01 l/min ($p=0.67$).

Cabe mencionar que al momento de la admisión hospitalaria y realizar la medición del VEF1 en el episodio agudo de asma, se registró 0.26 l/min más en el grupo de Montelukast/Convencional, aunque el VEF1 predicho para el grupo mencionado era igualmente mayor, de 0.56 l/min ($p=0.22$) respecto al grupo Convencional.

Los datos de los otros registros, VEF6, Relación VEF1/VEF6, se presentan en la figura 1 y 2, así como en las tablas 2, 3 y 4, los cuales resultaron sin diferencias estadísticamente significativos.

Gráfica 2. Cambios en la función pulmonar según tiempo de tratamiento

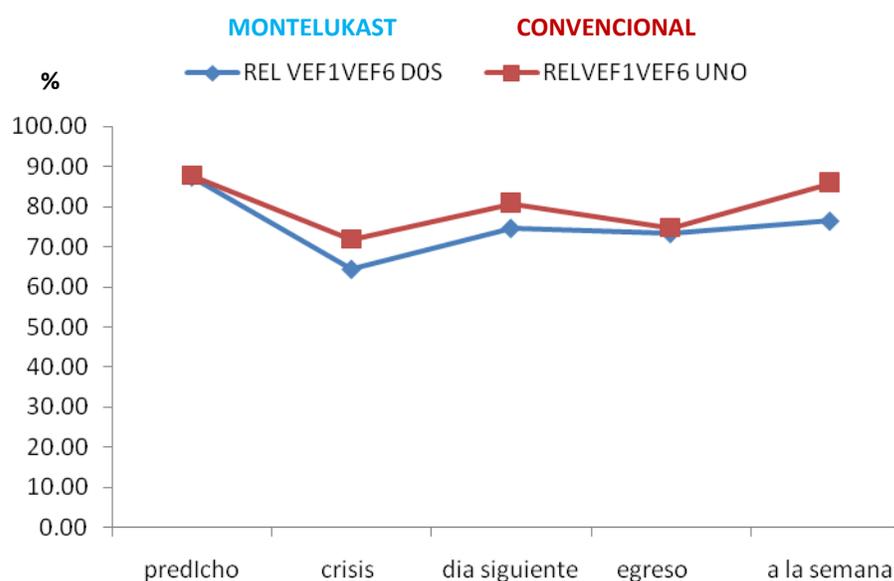


TABLA 4. Cambios en la función pulmonar según tipo de tratamiento

	Predicho	Crisis	Día siguiente	Egreso	A la semana
VEF1/VEF6 Convencional	87.75	71.875	80.875	74.75	86
VEF1/VEF6 Montelukast/Convencional	87.50	64.38	74.63	73.33	76.43

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

Tabla 5. Cambios en la función pulmonar, hospitalizados, horas de estancia hospitalaria

	Convencional	Montelukast/Convencional	p *
Cambios en relación a basales	N=9	N=9	
VEF1 al egreso	1.36 ± 0.33	1.79 ± 0.07	0.03
VEF6 al egreso	2.63 ± 0.68	2.79 ± 0.69	0.72
VEF1/VEF 6 al egreso	74.75 ± 11.53	73.33 ± 21.77	0.85
Hospitalizaciones	6 (75%)	4 (50%)	0.31
Horas de estancia	78.5 ± 72.81	40 ± 41.38	0.32
Eosinófilos en sangre	0.31 ± 0.40	4.84 ± 7.59	0.23

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

* Prueba de Wilcoxon

Respecto a la relación entre los cambios en la función pulmonar y los pacientes que ameritaron hospitalización y las horas de estancia intrahospitalaria, resultó que en el grupo de Montelukast/Convencional el 50% de los pacientes requirieron hospitalización en contraste al grupo Convencional, en el que 75% de sus pacientes ameritaron hospitalización, sin embargo no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.32$), aunque las horas de estancia intrahospitalaria del grupo Convencional sobrepasan el doble respecto al grupo de tratamiento de Montelukast.

TABLA 6. Pacientes controlados, según tipo de tratamiento

Control de la crisis	Convencional	Montelukast/Convencional	p
			0.81*
Controlado	4	4	0.2**
Parcialmente controlado	2	3	0.15**
No controlado	2	1	0.15**

* Prueba de Kruskal-Wallis. **Prueba de Wilcoxon

En la evaluación del control del asma, se observó que en el grupo de tratamiento convencional, 2 pacientes se registraron como no controlados, los cuales ameritaron tratamiento de sulfato de magnesio y aminofilina intravenoso por presentar estatus asmático, en contraste en el grupo de tratamiento Montelukast/Convencional se registró 1 paciente no controlado que ameritó manejo con anti- IgE por asma de difícil control, obteniéndose una $p=0.15$ entre ambos grupo; datos que se encuentran en tabla 6.

Tabla 7. Determinantes del control de las crisis asmáticas

	Controlado	Parcialmente Controlado	No controlado	p
	T1:T2	T1:T2	T1:T2	
Género M:F	2a2 : 2a2	2a0 : 2a1	1a1 : 0a1	0.50 *
IMC	17.65 : 21.6	18.1 : 18.1	22.55 : 22.55	0.13 *
Cambios en relación a basales				
VEF1	1.48 : 1.79	0.88 : 1.85	1.59 : 1.72	0.17*
VEF6	2.6 : 3.58	2.32 : 2.52	2.98 : 2.28	0.65 *
VEF1/VEF6	69 : 49	77 : 91	84 : 80	0.17 *

VEF1, Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF 6, Volumen espiratorio forzado en el segundo 6.

***Prueba de Kruskal-Wallis**

Las determinantes en el control de la crisis asmática, no hubo diferencia estadísticamente significativa de acuerdo a género e índice de masa corporal, sin embargo se observa que en el grupo de tratamiento Montelukast/Convencional en los 3 niveles de control se obtuvo mayor registro de VEF1 con una $p=0.17$.

15. DISCUSIÓN

La magnitud del beneficio del Montelukast en este estudio es comparable con las publicaciones previas acerca del uso de antagonistas de receptores de leucotrienos en asma aguda y crónica y comparando favorablemente con otros fármacos que se administraron adicionalmente, tales como esteroides o nebulizaciones de beta agonistas en crisis asmática.

Los estudios realizados difieren en como ellos presentan y analizan la función pulmonar, anteriormente Crichton F. Ramsay y cols. realizaron la medición de su estudio con flujo espiratorio pico (PEF) al momento del ingreso, a la mañana siguiente y a las 4 semanas posteriores del episodio agudo, obteniendo un incremento significativo ($p=0.046$) a la mañana posterior al ingreso.

En este estudio es más la relevancia clínica, ya que se utilizó el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), estándar de oro para el diagnóstico de asma bronquial, el cual resultó con diferencia estadísticamente significativa al momento del egreso hospitalario y a la semana del episodio agudo con $p=0.03$ y 0.04 respectivamente.

Un curso corto de tratamiento con Montelukast asociado a la terapéutica convencional en la crisis asmática moderada, redujo los días de estancia intrahospitalaria a 38.5 horas menos, respecto al grupo del tratamiento convencional.

La elección de duración de 7 días de tratamiento como mínimo, es una decisión práctica, ya que se comprobó que la respuesta significativa del efecto antiinflamatorio y broncodilatador del Montelukast se da a los 7 días posteriores del inicio del tratamiento ($p=0.04$), evitando recaídas, nuevos ingresos hospitalarios, mejorando la calidad de vida del paciente, disminuyendo los costos de su atención tanto en la familia como en las unidades de salud y en la Institución.

Respecto al requerimiento de medicamento adicional, en el grupo de tratamiento convencional, se registraron 2 pacientes que ameritaron manejo con sulfato de magnesio y aminofilina intravenosa por estatus asmático, en contraparte en el grupo de tratamiento Montelukast/Convencional, se requirió manejo con Anti- IgE en 1 paciente por asma de difícil control.

La mayor debilidad de este estudio es el tamaño de la muestra, aunque la base de datos de las características de ambos grupos de estudio es un equilibrio, el número de pacientes quienes recibieron sulfato de magnesio y/o aminofilina difiere no significativamente para poder demostrar el número necesario de pacientes a tratar para presentarse el efecto adverso y determinar efectos colaterales con ambos tratamientos.

En conclusión, en pacientes pediátricos con crisis asmática moderada, la administración adicional de Montelukast oral al tratamiento convencional llevo a un significativo VEF1 al momento del egreso hospitalario y a la semana posterior del episodio agudo, mostrando un perfil seguro y una forma fácil de administración, haciendo razonable la consideración de su uso rutinario en exacerbaciones de asma.

16. ANEXOS

16.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **NOMBRE:**
- **EDAD:**
- **ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES:**
 - ABUELOS:
 - PADRES:
 - HERMANOS:
- **ANTECEDENTES PERINATALES:**
 - GESTA #:
 - EDAD GESTACIONAL:
 - EGRESÓ CON LA MADRE:
 - AMERITÓ HOSPITALIZACIÓN:
 - LACTANCIA MATERNA:
 - ABLACTACIÓN:
 - INMUNIZACIONES:
- **ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:**
 - HABITACIÓN:
 - ACUDIÓ A LA GUARDERIA:
 - AÑO ESCOLAR EN CURSO:
 - REALIZA ACTIVIDAD FÍSICA:
 - ZOONOSIS:
 - TABAQUISMO ACTIVO/PASIVO:
 - OTRAS TOXICOMANÍAS:
- **ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:**
 - MALFORMACIONES CONGÉNITAS:
 - ENFERMEDADES INFECCIOSAS:
 - ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVOS:
 - ALERGIAS MEDICAMENTOSAS:
 - QUIRÚRGICOS:
 - TRAUMATOLÓGICOS:
 - TRANSFUSIONALES:
- **ANTECEDENTES ALÉRGICOS:**
 - ASMA:**
 - EDAD DE DIAGNÓSTICO:
 - CRISIS ASMÁTICAS EN EL ÚTIMO AÑO:
 - ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS:
 - CAMBIOS CLIMÁTICOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
 - USO ACTUAL DE MEDICAMENTOS:
 - SALBUTAMOL: **SI/NO**, FRECUENCIA DE USO:
 - SALBUTAMOL/BROMURO DE IPRATROPIO: **SI/NO**, FRECUENCIA DE USO
 - FLUTICASONA: **SI/NO**, FRECUENCIA DE USO:
 - OTROS

EVALUACIÓN DEL CONTROL DE LOS SÍNTOMAS Y RIESGO FUTURO

En las últimas 4 semanas	Bien controlado Ninguno de ellos	Parcialmente controlado 1-2 de ellos	No controlado 3-4 de ellos
Síntomas diurnos 2 veces/semana			
Despertar nocturno			
Medicación sintomática 2 veces/semana			
Limitación de actividad física			

RINITIS ALÉRGICA: ESTORNUDOS /7, RINORREA ACUOSA /7, PRURITO /7, EPISTAXIS /7, OBSTRUCCIÓN INTERMITENTE /7

- EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:
- ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS
- DATOS CLIMÁTICOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
- CRONOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS:

CONJUNTIVITIS ALÉRGICA: HIPEREMIA /7, LAGRIMEO /7, PRURITO /7, EDEMA /7

- EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:
- ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS
- DATOS CLIMÁTICOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
- CRONOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS:

DERMATITIS ATÓPICA: ERITEMA, DESCAMACIÓN, PRURITO, DISTRIBUCIÓN TÍPICA SEGÚN LA EDAD

- EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:
- ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS
- DATOS CLIMÁTICOS O FACTORES EXTERNOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
- CRONOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS:

URTICARIA- ANGIOEDEMA: HABONES PRURIGINOSIS, EDEMA EN TEJIDOS BLANDOS, LESIONES EVANESCENTES

- EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:
- ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS
- DATOS CLIMÁTICOS O FACTORES EXTERNOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
- CRONOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS:

ALERGIA ALIMENTARIA: VÓMITOS, DOLOR TIPO CÓLICO, DEPOSICIONES BLANDAS

- EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS:
- ESTACIONALIDAD DE LOS SÍNTOMAS
- DATOS CLIMÁTICOS ASOCIADOS A LOS SÍNTOMAS:
- CRONOLOGÍA DE LOS SÍNTOMAS:

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma Management and Prevention GINA 2016
2. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Reyes López C, Cantillo Gámez H, Barreiro Paredes B. Evaluación clínica y funcional en niños asmáticos tratados con montelukast. *Revista Cubana de Pediatría*. 2011;83(3):215-224.
3. Nwokoro C, Pandya H, Turner S, Eldridge S, Griffiths C, Vulliamy T et al. Intermittent montelukast in children aged 10 months to 5 years with wheeze (WAIT trial): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(10):796-803.
4. García-Marcos L, González E. Los antileucotrienos en el tratamiento del asma. *Anales de Pediatría Continuada*. 2003;1(2):90-93.
5. Martínez N. Montelukast a niños menores de 5 años. Nieto editores, 2014: 1-18.
6. Vargas Becerra M. Epidemiología del asma. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2009;68(S2):S91-S97.
7. Bérubé D, Djandji M, Sampalis J, Becker A. Effectiveness of montelukast administered as monotherapy or in combination with inhaled corticosteroid in pediatric patients with uncontrolled asthma: a prospective cohort study. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014;10(1):21.
8. Massingham K, Fox S, Smaldone A. Asthma Therapy in Pediatric Patients: A Systematic Review of Treatment With Montelukast Versus Inhaled Corticosteroids. *Journal of Pediatric Health Care*. 2014;28(1):51-62.
9. Ramsay C, Pearson D, Mildenhall S, Wilson A. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax*. 2010;66(1):7-11.
10. Robertson C, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D et al. Short-Course Montelukast for Intermittent Asthma in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):323-329.
11. Zubairi A, Salahuddin N, Khawaja A, Awan S, Shah A, Haque A et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral montelukast in acute asthma exacerbation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2013;13(1).
12. Vázquez G, Pérez P. Interpretación de la Espirometría en 10 pasos. 2008
13. American Heart Association. *Pediatric Advanced Life Support Provider Manual*. 2011.